

**UNTERSUCHUNG ZUR POPULATIONS-
GENETIK DER
GLYKOGENSPEICHERKRANKHEIT
IN DER
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

Peter Bayerl

1974
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554604_0024

Untersuchung zur Populationsgenetik
der Glykogenspeicherkrankheit
in der Bundesrepublik Deutschland



Peter Bayerl

Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr.v.Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. Klaus Betke

Untersuchung zur Populationsgenetik
der Glykogenspeicherkrankheit
in der Bundesrepublik Deutschland

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Peter Bayerl

aus

Bayreuth

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz. Dr. Jürgen Schaub

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Klaus Betke

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.1974

Inhaltsangabe

EINLEITUNG S.4

METHODEN S.5

Erfassen der Krankheitsfälle (Abb.1) S.5 u. 6

Biochemische Diagnose S.7

Klinische Diagnose S.8

Erfasster Zeitraum S.9

Berechnung der Häufigkeit bezogen auf Lebendgeburten S.9

Berechnung der Typenverteilung S.9

Einordnung der Typen (Tab.1) S.10

ERGEBNISSE

Typ I (Tab.2,3,4) S. 11-13

Typ II (Tab.5,6) S.14-15

Typ III (Tab. 7) S. 16

Typ VI (Tab. 8) S. 17

Glykogenosen ohne Enzymdefekt (Tab. 9) S.18

Glykogenosen mit Fanconi-Syndrom (Tab.10) S.19

Undifferenzierte Fälle (Tab. 11) S.20

Verteilung der Typen (Tab.12) S.21

Zum Erbgang: S.22

Geschlechtsverteilung bei den betroffenen Kindern (Tab.13a)

Verhältnis gesunde : manifest erkrankte Kinder in

Familien mit erkrankten Kindern (Tab.13b)

Häufigkeit der Krankheit (Tab. 14, 15) S.24

Geographische Verteilung (Abb.2) S.25

DISKUSSION

Häufigkeit in anderen Ländern (Tab.16) S.27

Typenverteilung in verschiedenen Diagnosezentren (Tab.17)

S.28 u. 29

Typenverteilung in verschiedenen Ländern (Tab. 18 a u. b)

S.30-33

Geographische und ethnographische Verteilung S.34

ZUSAMMENFASSUNG S.35

VERZEICHNIS DER KRANKENHAUSER S.36

LITERATURVERZEICHNIS S.37

EINLEITUNG

Es gibt drei Methoden zur Erfassung der Häufigkeit angeborener Stoffwechselkrankheiten: 1. Metabolisches Massenscreening an Neugeborenen, z.B. der Guthrie-Test (1), 2. Erfassung heterozygoter und Berechnung der Homozygoten an einem repräsentativen Bevölkerungsquerschnitt, z.B. Bestimmung der Uridyltransferase bei der Galaktosämie (2), 3. Erfassen aller Krankheitsfälle mehrerer Geburtsjahrgänge. Die Phenylketonurie läßt sich mit dem mikrobiologischen Hemmtest nach Guthrie diagnostizieren. Für die Glykogenspeicherkrankheiten gibt es bis jetzt keinen vergleichbaren Test. Untersuchungsmethoden zur Feststellung Heterozygoter für die Glykogenosen wurden dagegen schon mehrfach beschrieben. So wurden für den Typ I (van Gierke) Messungen der Glucose-6-Phosphatase an Thrombozyten (3) und in der Darmmucosa (4) veröffentlicht. Beim Typ II (Pompe) fand man in Fibroblastenzellkulturen und in Leukozyten (5) sowie in PHA stimulierten Lymphozyten (50) annähernd intermediäre Werte der α -Glucosidase-Aktivität bei Eltern erkrankter Kinder. Bei Typ III lassen sich aus Leukozyten Heterozygote diagnostizieren (6), ebenso aus Erythrozyten (7). Bei Typ VI A wurden bei Heterozygoten intermediäre Werte der Phosphorylase-Kinase-Aktivität gemessen (8). Keiner dieser Tests wurde bis jetzt in so großem Umfang durchgeführt, daß sich die Häufigkeit in einer Population berechnen ließe. Um Häufigkeit und Typenverteilung der Glykogenosen zu erfassen, bleibt im Augenblick nur der Weg, die Zahl der diagnostizierten Fälle zu ermitteln und auf die Geburtenzahl zu beziehen. Solche Arbeiten liegen vor aus Schweden (9), Israel (10) und Norwegen (11). Aus den Übersichten verschiedener Diagnosezentren in England (12), Frankreich (13) und Holland (14) lassen sich Rückschlüsse auf die Typenverteilung ziehen, vorausgesetzt, die diagnostizierten Fälle stammen alle aus dem betreffenden Land.

Mit dieser Arbeit wird eine populationsgenetische Studie über die Glykogenspeicherkrankheit in der BRD vorgelegt. Häufigkeit und Typenverteilung wurden berechnet und mit Ergebnissen bereits vorliegender Arbeiten aus anderen Ländern verglichen.

METHODEN

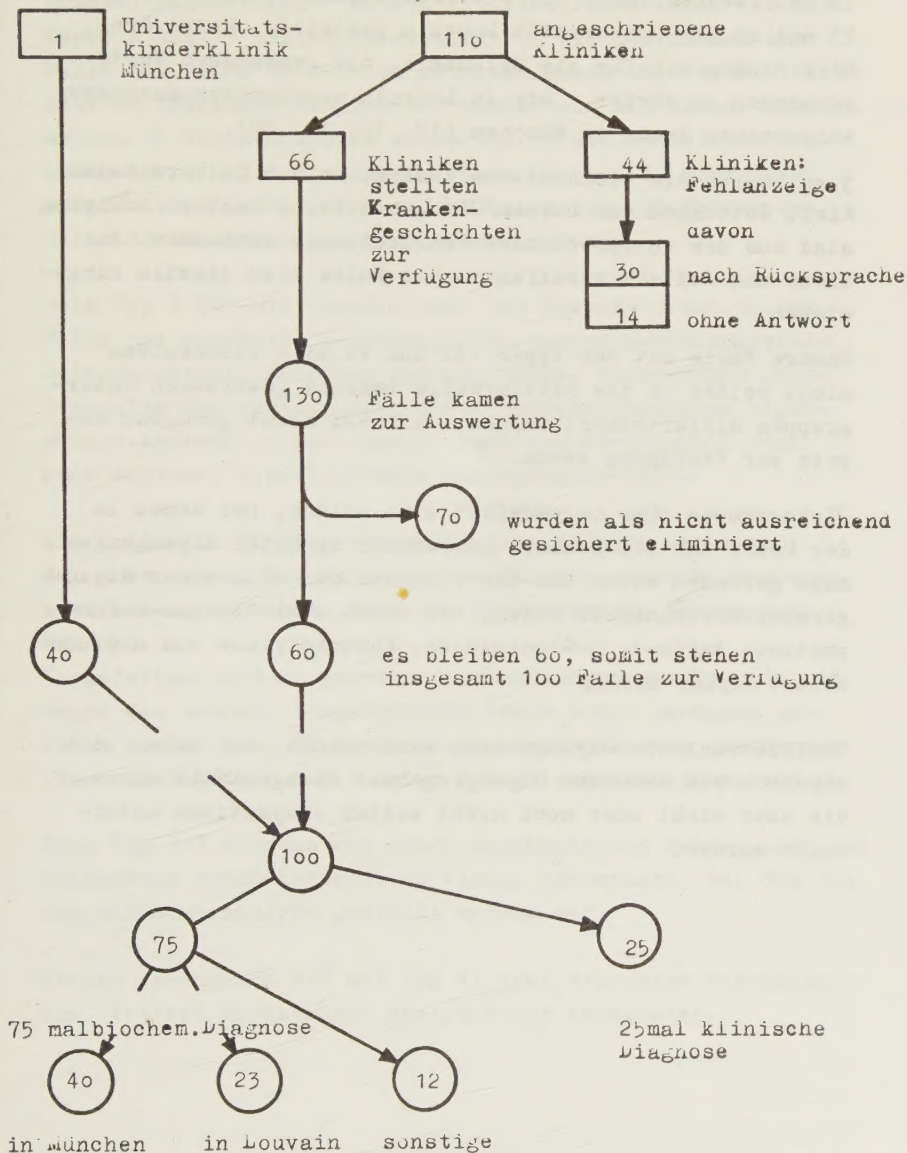
Erfassen der Krankheitsfälle.

Es wurde versucht, alle in der BRD diagnostizierten Glykogenosen bei Kindern mit Eltern deutscher Staatsangehörigkeit zu erfassen. Zunächst standen 40 im Stoffwechsellabor der Universitätskinderklinik München diagnostizierte Fälle zur Verfügung. Desweiteren wurden alle Universitätskinderkliniken und alle Kinderkliniken mit mehr als 100 Betten angeschrieben und um Einsicht in die Krankengeschichten der Kinder mit Glykogenosen gebeten. Von 110 Kliniken antworteten 14 nicht, 30 teilten Fehlanzeige mit, von 66 Kliniken konnten 130 Krankengeschichten eingesehen und ausgewertet werden. Die Krankengeschichten wurden teils nach München gesandt, teils wurde in den Archiven der Krankenhäuser Einsicht genommen. Von diesen 130 Krankengeschichten wurden 60 gesicherte Fälle übernommen. Teils handelt es sich um einzeln publizierte Fälle, worauf jeweils hingewiesen wird. 70 Krankengeschichten mußten als nicht hinreichend gesichert eliminiert werden. In Abb. 1 ist die Erfassung der Kliniken und die Auswertung der Krankengeschichten noch einmal "aufgeschlüsselt".

Für die Überlassung der Krankengeschichten danken wir den Klinikdirektoren und den behandelnden Ärzten. Ohne diese Mitarbeit wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Wegen der Vielzahl der Kliniken sind diese im Anhang aufgeführt.

Abbildung 1 : Übersicht über die Zahl der angeschriebenen Kliniken, der gesichteten Krankengeschichten und die Diagnosen (In Kästchen: die Kliniken)



Biochemische Analyse

Wie Abb. 1 zeigt, wurde die biochemische Analyse 40 mal im Stoffwechsellabor der Universitätskinderklinik München, 23 mal an der Universität Louvain gestellt. Herrn Prof. Hers danken wir für die Erlaubnis, die gemessenen Werte verwenden zu dürfen. Die in Louvain angewandten Methoden entsprechen denen in München (17, 18, 19, 20).

3 mal wurde die biochemische Analyse an den Universitäten Kiel, Göttingen und Durham/USA gestellt, 9 weitere Analysen sind aus den entsprechenden Publikationen entnommen. Auf diese und weitere veröffentlichte Fälle wird jeweils hingewiesen.

Unsere Fälle mit den Typen III und VI sind biochemisch nicht weiter in die mittlerweile bekannt gewordenen Untergruppen differenziert worden, da meist nicht genügend Gewebe zur Verfügung stand.

Glykogenosen ohne Enzymdefekt sind solche, bei denen in der Leber ein biochemisch gemessener erhöhter Glykogengehalt gefunden wurde und die klinisch das Bild einer Glykogenspeicherkrankheit boten, bei denen aber Glucose-6-Phosphatase, Amylo-1, 6-Glucosidase, Phosphorylase und α -Glucosidase normal waren.

Undifferenzierte Glykogenosen sind solche, bei denen biochemisch ein erhöhter Glykogengehalt festgestellt wurde, die aber nicht oder noch nicht weiter enzymatisch untersucht wurden.

Klinische Diagnose

Bei nicht durchgeführter enzymatischer Analyse wurde die Auswahl schwieriger. Allein klinisch lassen sich nur die Typen I und II differenzieren (21). Wir übernahmen die Fälle nur, wenn es sich um klinisch genau untersuchte Fälle oder um erkrankte Geschwister handelte. Bei dieser Auswahl wurden 70 Verdachtsfälle aussortiert, die vermutlich klinisch nicht differenzierbare Typen III und VI oder aber andere Krankheiten waren. Es blieben also 25 Fälle, bei denen die Diagnose klinisch gestellt wurde.

Beim Typ I (Gierke) nahmen wir, wie Tabelle 3 zeigt, nur Fälle mit eindeutig pathologischem Glucagon-Kohlenhydratbelastungstest, schweren hypoglycämien, eindeutiger hepatomegalie und histologisch nachgewiesener massiver Glykogenspeicherung in der Leber. Fast durchweg fanden sich auch Acidose, Hyperlipidämie und hyperuricämie.

Als Kriterium für Typ II nahmen wir: Schwere hypotonie der Muskulatur, Tod im ersten Lebensjahr, massive Glykogenspeicherung in Leber, Herz und Skelettmuskel. (Siehe auch Tab. 5).

Weggefallen sind so mehrere Verdachtsdiagnosen Typ II, die wegen des schnell eingetretenen Todes nicht genügend geklärt wurden bzw. wo eine andere neuromuskuläre Erkrankung (Werdnig-Hoffmann u.A.) nicht sicher ausgeschlossen wurde.

Beim Typ III konnten wir außer biochemischen Fällen auch die erkrankten Geschwister eines Kindes übernehmen, bei dem die enzymatische Analyse gestellt worden war.

Ebenso übernahmen wir bei Typ VI drei erkrankte Geschwister bzw. Vettern biochemisch analysierter Verwandter.

Zeitraum der erfassten Fälle.

Es wurden alle Fälle ab 1945 gesichtet. Nicht erfasst wurden vor 1945 publizierte Fälle (s z.B. 22 - 27). Die uns von den Archiven zur Verfügung gestellten Fälle stammen zu einem Großteil aus den letzten 12 Jahren. Sie wurden bis zum Sommer 1972 gesammelt. Von den in München diagnostizierten Fällen wurden bis zum Sommer 1973 noch so viele übernommen, bis eine Gesamtzahl von 100 erreicht war. Mehrere dieser Fälle wurden publiziert. Darauf wird hingewiesen werden.

Berechnung der Häufigkeit der Glykogenose bezogen auf die Zahl der Geburten.

Sie wurde berechnet aus dem Gesamtkrankengut bei den 1965 bis 1971 geborenen betroffenen Kindern bezogen auf die Lebendgeburtensziffern deutscher Staatsangehöriger aus den gleichen Jahren. (Lebendgeburten nach Angabe des Bayer. Statistischen Landesamtes München).

Da die Archivierung vor 1965 lückenhaft ist und bekanntlich nicht alle Glykogenosen in den ersten beiden Lebensjahren diagnostiziert werden, scheint diese Begrenzung angebracht.

Berechnung der Typenverteilung.

Die Typenverteilung wurde berechnet einmal mit allen 100 gesammelten Fällen und einmal mit den 75 biochemisch diagnostizierten Fällen.

Untersuchung der geographischen Verteilung.

Um die geographische Verteilung der Glykogenosen zu ermitteln, prüften wir aus den Krankengeschichten und durch Anschreiben der Eltern in 82 von 100 Fällen den Geburtsort der Kinder, sowie in 57 Fällen Geburtsorte von Eltern und Großeltern. Bei 63 Fällen ist uns auch Gesamtzahl gesunder und erkrankter Geschwister und deren Geschlechtsverteilung bekannt.

Einordnung der verschiedenen Typen.

Die Einordnung der Typen erfolgte nach dem erweiterten Schema von Cori (28), (Tab.1).

Tabelle 1

Einteilungsschema der hauptsächlich in der BKL
vorkommenden Glykogenspeicherkrankheiten.

Typ-Nr. nach Cori (28)	(Erst- beschrei- bung)	Enzymdefekt	Enzymat. Bestimmung aus:	Erbgang	Verlauf
I (v.Gierke).	29,30	Glucose-6- Phosphatase	Thrombo- zyten Leber Dünndarm- mucosa	auto- somal- recessiv	Besserung nach der Pubertät. Dann oft Gicht
II (Pompe)	22,23	Saure -a- 1,4 Gluco- sidase	Leber Muskel Leuko- zyten	auto- somal- recessiv	meist im ersten Lebensjahr letal
III (Forbes) Cori	32 - 34	Amylo -1,6- Glucosidase	Muskel Leber Leuko- zyten	auto- somal recessiv	leichter als Typ I
VI (Hers Huijing)	8,35	Phosphory- lase der Leber	Leber Leuko- zyten Erythrozy- ten	x-chromo- somal- rezessiv wahr- scheinlich	leichter als Typ I
ohne Enzym- defekt	36	kein Defekt bekannt	Leber	?	meist ähnlich Typ I
mit Fanconi Syndrom	37	Glucose -6- Phosphatase erniedrigt	Leber	?	ähnlich Typ I Glykosurie u. Aminoaci- durie

ERGEBNISSE

Zunächst werden die gesammelten Fälle vorgestellt und je nach Typ in einzelne Tabellen zusammengefaßt.

Typ I (van Gierke) - Tabellen 2, 3 und 4 -

In Tabelle 2 sind die erfaßten Fälle des Types I (van Gierke) aufgeführt, die biochemisch - enzymatisch diagnostiziert wurden. Die Fälle eines Types sind durchnummeriert, Angehörige einer Familie erhalten in der Spalte "Fam." den gleichen Grobbuchstaben. Weiter werden Geschlecht und Geburtsjahr vermerkt. Für die Fälle 4 und 5 waren diese aus den Publikationen nicht zu entnehmen. Auf die Publikationen wird in der jeweils letzten Spalte der Tabellen hingewiesen. Angegeben wird das Organ, aus dessen Gewebe die Bestimmung durchgeführt wurde (für diesen Typ Leber und Thrombozyten), sowie der festgestellte Glykogengehalt und die Aktivität, in Tab.2 der Glucose -6- Phosphatase. Sie fehlt beim Typ I im Lebergewebe in unseren Fällen bis auf Nr.19 völlig.

Durch einen waagrechten Strich wurden die Fälle des Berechnungszeitraums 1965 - 1971 abgeteilt.

Tabelle 2: Glykogenosen Typ 1, biochemisch-enzymatisch analysiert.

Nr.	Fam.	Ge- schlecht	Geb. jahr	Gewebe	Glykogen- gehalt	Enzym- aktivitat	Publ.
1	A	m	51	Thrombo- zyten	107,8	0,22	3,38,39
2	A	m	52	"	86,9	0,5	3,38,39
3		m	50	Leber	10	0	40
4	B	?	?	Thrombo- zyten	96,3	0	3,38,39
5	B	?	?	"	83,6	0,4	3,38,39
6		m	57	Leber	4,7	0	41
7		w	59	Thrombo- zyten	89,4	0,6	3,38,39
8		w	59	Leber	bioch.enzym.T.I		(mitt.Univ. Marburg)
9		w	61	Leber	12,3	0	
10		m	62	Leber	7,0	0	41
11		m	65	Leber	6,16	0	
12	C	m	65	"	13,9	0	
13		m	66	"	12,3	0	
14		m	63	"	12,9	0	
15	C	w	68	"	24,14	0	
16		w	69	"	7,4	0	
17		m	69	"	10,0	0	
18		w	69	"	9,65	0	
19		m	70	"	17,7	0,606	
20		w	70	"	5,7	0	
21	D	m	70	"	9,88	0	
22		w	71	"	-	0	
23		m	71	"	8,7	0	
24		w	71	"	8,1	0	

Glykogengehalt Leber in g% Feuchtgewicht. Normalwerte bis 6 g%.

Glykogengehalt: Thrombozyten in $\mu\text{mol Glucose} / 10^{11}$ Thrombo-
zyten. Normalwert: 26,4. Glucose-6-phosphatase-Aktivitat in
der Leber in $\mu\text{mol/g/min}$ (normal: 2 - 12); in Thrombozyten: pro
 10^{11} Thrombozyten in μU (normal: 2,1).

(Angaben nach den genannten Labormethoden bzw. der jeweils ge-
nannten Fallbeschreibung).

Tabelle 3 zeigt 6 Fälle vom Typ I, bei denen die Diagnose klinisch gestellt wurde. Die Fälle 26 - 29 zeigten neben dem klinischen Bild und einem pathologischen Glucagon-test auch histologisch eine stark vermehrte Glykogenspeicherung.

Gesondert in Tabelle 4 wird ein Fall mit erniedrigter Glucose -6- phosphat-Aktivität gezeigt, der wohl eine Variante des Types I darstellt. Eine Fallbeschreibung ist in Vorbereitung (30).

Tabelle 3

Glykogenose Typ I. Klinische Fälle.

Nr.	Fam.	Geschl.	Geb. jahr	massive Lebervergrößerung	positiver Glucagon-test	histolog. nachgew. Glykogen	häufige Hypoglycämien
25		m	60	ja	ja	-	ja
26		m	68	ja	ja	ja	ja
27		m	69	ja	ja	ja	ja
28	D	m	69	ja	ja	ja	ja
29		m	69	ja	ja	ja	ja

Tabelle 4

Ein Fall von Glykogenose Typ I - Variante.

Nr.	Fam.	Geschl.	Geb. jahr	Gewebe	Glykogen-gehalt	Enzym. Aktivität	Publ.
30		w	63	Leber	14,2	1.105	30

Typ II (Pompe) Tabellen 5 und 6.

20 Fälle des Types II (Pompe), generalisierte Glykogenspeicherung zeigen die Tabellen 5 und 6.

Die Tabelle 5 zeigt biochemisch-enzymatisch diagnostizierte Fälle. Die Diagnose wurde aus Muskel- oder Lebergewebe, teils aus beiden gestellt. Fall Nr.2 wurde publiziert; bei ihm bestand gleichzeitig ein Hyaluronidase-Defekt (42).

Tabelle 6 zeigt, daß viele Fälle dieses Types klinisch diagnostiziert wurden. Die Kinder 3 und 15, 8 und 9, 14 und 19 waren Geschwister. Wie die Tabelle zeigt, wurde die klinische Diagnose meist durch die Sektion gesichert. Weiter ist ersichtlich, daß immer ein dilatiertes Herz, häufig ein typische r EKG-Befund, Makroglossie und vergrößerte Leber durch das gespeicherte Glykogen vorlagen.

Tabelle 5

Glykogenose Typ II, biochem.-enzymat. analysiert.

Normalwerte: Glykogen, Leber 2 - 12 g %, Muskel 0,25 - 2 g %;
a-Glucosidase, Leber 0,7 $\mu\text{mol/g/min}$
Muskel 0,05 "

Nr.	Fam.	Geschl.	Geb. jahr	Gewebe	Glykogen-gehalt	Enzym-aktivitat	Publ.
1		m	67	Muskel	8	0,006-0,019	
2		?	63	Muskel		0	42
3	r	w	67	Muskel	4,5	0	
4		m	70	Leber	8	0	
				Muskel	8	-	
5		m	71	Leber	-	0	
6		m	71	Leber	14,09	0	
7		m	72	Leber	5,75	0	
				Muskel	6,0	0	

Tabelle 6

Glykogenosen Typ II, klinische Diagnose.

Nr.	Fam.	Geschl.	Geb. jahr	Sektions- ergebnis	Herz dilat.	LDG Typ	makro- glossie	Leber grob	Publ.
8	N	m	47	Typ II	ja		ja		43
9	N	w	49	" II	ja		ja		43
10		w	58	" II	ja	ja			44
11		m	61	" II	ja	ja		ja	44
12		w	61	" II	ja		ja	ja	
13		m	62	-	ja	ja	ja	ja	
14	G	m	64	Typ II	ja	ja	ja	ja	
15	F	w	65	-	ja	ja	-	-	
16		w	66	Typ II	ja	ja	ja	ja	
17		m	67	" II	ja	ja	ja	ja	
18		m	68	" II	ja	ja	ja	-	
19	G	w	68	" II	ja	ja	ja	ja	
20		w	68	-	ja	ja	ja	ja	

Typ III, Tabelle 7a und 7b.

Glykogenspeicherkrankheiten vom Typ III lassen sich nur durch den biochemischen Nachweis des Fehlens der Aktivität der Amylo-1,6-Glucosidase nachweisen. Solche Fälle zeigt Tabelle 7a. Eine allein klinische Differenzierung dieses Types ist nicht möglich. Da aber 4 erkrankte Geschwister einen Bruder (Nr. 2 in Tab. 7a) haben, bei dem eine enzymatische Analyse durchgeführt wurde, wird es sich bei ihnen auch um den Typ III handeln. Aus diesem Grund sind sie in Tab. 7b aufgeführt.

Tabelle 7a und 7b : Glykogenose Typ III, biochemisch analysierte Fälle und deren erkrankte Geschwister.

a

Nr.	Fam.	Geschl.	Geb. Jahr	Gewebe	Glykogen- gehalt	enzymat. Aktivität	Publ.
1		m	62	Leber	20	0	
2	H	m	63	Leber	9,05	0	
3		w	63	Leber	11	0	45

b

4	H	m	53	Die 4 erkrankten Geschwister von 2 H bieten klinisch das Bild einer Glykogenose.
5	H	m	60	
6	H	m	63	
7	H	m	65	

Aktivität der Amylo-1,6 - Glucosidase in $\mu\text{Mol/g/min}$
normal: 0,3 - 2,5.

Typ VI (Tabelle 3a und 3b)

Auch der Typ VI der Glykogenspeicherkrankheiten laßt sich nur biochemisch enzymatisch differenzieren. Tabelle 3a zeigt 17 solcher Fälle mit erniedrigter Aktivität der Phosphorylase, bei den Fällen 1 und 2 in Leukozyten gemessen (39), bei den anderen Fällen aus Lebergewebe. Da Nr.5 einen Bruder, Nr.13 und 15 einen Vetter 1. Grades haben, die klinisch das Bild einer Glykogenspeicherkrankheit bieten, können wir sie in Tab. 3b dem Typ VI zuordnen.

Bei Nr.18 und 19 wurde histologisch, bei Nr.20 auch biochemisch ein erhöhter Glykogengehalt festgestellt.

Nr.9 hat einen Onkel, bei dem 1936 (deswegen in dieser Studie nicht aufgeführt) eine Glykogenose diagnostiziert wurde.

Tabelle 3a und b: Typ VI der Glykogenosen. Biochemisch-enzymatisch analysierte Fälle und erkrankte Verwandte.

a) enzymatisch analysierte Fälle:

Nr.	Fam.	Geschlecht	Geb. jahr	Gewebe	Glykogen-gehalt	Enzymat. Aktivität	Publ.
1	P	m	53	Leuko-zyten	2,9	61	39
2	P	m	56	"	2,7	70	39
3		w	58	Leber	18,2	34	
4		m	62	"	9,2	5,2	
5	K	m	63	"	16,55	2,15	
6		m	64	"	12,1	3,5	
7		m	65	"	13,0	7,0	
8		m	66	"	14,2	5,08	
9	J	m	67	"	11-15	5-8	
10		m	67	"	6,59	2,219	
11		m	67	"	17,6	5-28	
12		m	68	"	12,99	4,67	
13	QB	m	70	"	8,37	2,49	
14		m	70	"	14,25	5-8	
15	L	m	70	"	16,92	7,75	
16		m	71	"	16,9	10,96	
17		m	71	"	10,91	2,74	

b) erkrankte Verwandte:

18	K	m	60	klinisch und histologisch bieten die Fälle 13 - 20 das Bild einer Glykogenose			46 - 47
19	Q	m	64				
20	L	m	67				

Normalwerte: Glykogengehalt: Leber 1-6 g%, Leukozyten: 1,0-2,1 Mikromol Gluc/10¹¹. Aktivität der Phosphorylase: Leber: 12-41 uMol/g/Min., Leukozyten: 350-390 Iu/10¹¹. (Angaben nach genannten Labormethoden bzw. je genannter Literatur).

Tabelle 9a und 9b: Glykogenosen ohne meßbaren Enzymdefekt.

Glykogenosen ohne meßbaren Enzymdefekt sind solche, bei denen biochemisch der Glykogengehalt der Leber deutlich erhöht ist, die bei den bekannten Typen fehlenden oder erniedrigten Enzymaktivitäten jedoch normal sind und die klinisch das Bild einer Glykogenspeicherkrankheit bieten.

Tabelle 9a zeigt 4 solcher Fälle, Tabelle 9 b ein erkranktes Geschwister, bei dem keine enzymatische Analyse vorgenommen wurde.

9 a

Nr.	Fam.	Geschlecht	Geb. jahr	Gewebe	Glykogen- gehalt	übliche Enzymati- vitäten.
1	M	m	66	Leber	11,9	normal
2		m	67	"	10 - 13	"
3		m	72	"	7,4 - 7,6	"
4		w	72	"	7,6 - 9,4	"

9 b

5	M	w	65	Diagnose: histologisch. Geschwister von Nr.1		
---	---	---	----	---	--	--

GLYKOGENOSE UND FANCONI-SYNDROM (Tabelle 10)

In einigen Fällen wurde bei Kindern, die am Fanconi-Syndrom erkrankt waren, auch die Symptomatik einer Glykogenspeicherkrankheit festgestellt. Tabelle 10 zeigt Fälle, bei denen der erhöhte Glykogengehalt der Leber und die Aktivität der Glucose-6-Phosphatase gemessen wurde. Die Aktivität war bei den vier weiblichen Kindern erniedrigt, aber nicht gleich Null; bei einem männlichen war sie normal.

Tabelle 10: Glykogenose und Fanconi Syndrom.

Nr.	Fam.	Geschlecht	Geb. jahr	Glykogengehalt	enzym-aktivität	Fuol.
1		w	59	Leber 13,3	1,31	48
2		w	60	" 10,2	1,1	49
3		w	61	" 11	1,7	50
4		w	66	" 23,2 23,4	1,51 1,53	
5		m	67	9,0	normal	51

(Glykogengehalt in g%, normal: 2 - 6), Glucose - 6 - Phosphataseaktivität in $\mu\text{mol/g/min.}$ (normal: 2 - 12)).

Enzymatisch nicht differenzierte Fälle - Tabelle 11 -

Bei den Fällen in Tabelle 11 wurde bei klinischer Verdachtsdiagnose "Glykogenspeicherkrankheit" biochemisch ein erhöhter Glykogensgehalt gemessen; eine weitere Differenzierung in bestimmte Typen erfolgte jedoch noch nicht, da nicht genügend Gewebe zur Verfügung stand.

Tabelle 11: Glykogenose mit biochemisch gemessenem erhöhten Glykogensgehalt, enzymat. Typisierung nicht erfolgt.

Nr.	Fam.	Geschlecht	Geb. jahr	Gewebe	Glykogensgehalt	rubl.
1		m	57	Leber	15,0	41
2		m	61	"	14,6	
3	N	m	63	"	atl. erhöht	
4		m	65	Erythrozyten	9,8	
5		w	65	Leber	6,3	
6		w	69	"	13,25	
7		w	70	"	3,9	
8		w	70	"	8,9	
9		w	70	"	15,17	
10		m	70	"	17,1	
11		m	71	"	19,7	
12		w	71	"	13,7	
13		m	72	"	9,04	

Glykogensgehalt der Leber in g % (normal: 2 - 6),
 der Erythrozyten in Mikrogramm pro g hb
 (normal: 43 - 204).

Typenverteilung der Glykogenosen (Tab. 12)

Die Anzahl der Erkrankungen bei den einzelnen Typen sowie die undifferenzierten Fälle (Tab. 2 - 11) zeigt nun Tab. 12 zusammenfassend. Die Spalte 1 zeigt die 75 Fälle, bei denen eine biochemische Analyse durchgeführt wurde. In Spalte 2 kommen zu diesen die 19 Fälle, bei denen eine klinische Typisierung möglich war (Tab. 3 und 6), sowie die Fälle aus Tabelle 7 b, die auf Grund ihrer Verwandtschaft zu einem analysierten Fall typisiert werden können und die Fälle 18 und 19 aus Tabelle 8 b. Da auch bei diesen 25 Fällen eine Typisierung nach den genannten Kriterien möglich ist, zeigt Spalte 2 also 100 Fälle von Glykogenspeicherkrankheiten. In Spalte 1 sind es bei den "undifferenzierten" Fällen 14, in Spalte 2 nur 13. Dies kommt, weil Fall Nr. 20 aus Tabelle 8 b biochemisch gemessen einen erhöhten Glykogengehalt aufwies, die weitere enzymatische Differenzierung jedoch nicht mehr erfolgte. Da in Spalte 1 nur biochemisch typisierte Fälle sind, erfolgte die Zuteilung zu Typ VI auf Grund der Verwandtschaft zu dem in Typ VI biochemisch differenzierten Fall (Nr. 15 in Tab. 3 a) nur in Spalte 2 der Tabelle 12.

Der Zahl der gefundenen Fälle (n) ist in jeder Spalte der prozentuale Anteil an allen Krankheitsfällen (%) beigefügt.

Wie die Tabelle zeigt, wurde der Typ I am häufigsten gefunden. Es folgen der Typ VI und der Typ II. Beim Typ II ergab sich der einzige größere Unterschied zwischen Spalte 1 und 2. Wie ja Tab. 6 zeigte, liegen hier besonders viele nur klinisch-histologisch diagnostizierte Fälle vor. Typ III wurde bis jetzt sehr selten diagnostiziert, ebenso häufig sind schon die Fälle ohne meßbaren Enzymdefekt und mit Fanconi - Syndrom.

Im weiteren wird von der Gesamtzahl typisierbarer Fälle, also von Tabelle 12, Spalte 2, ausgegangen.

Zum Erbgang: Geschlechtsverteilung und Verhältnis erkrankter zu gesunden Kindern in den erfassten Familien.
(Tab. 13 a und b).

Tabelle 13 a zeigt die Geschlechtsverteilung der erkrankten Kinder für die einzelnen Typen.

Für die Typen I, II, III wird ein autosomal recessiver Erbgang angenommen. In unserem Krankengut fällt jedoch ein Überwiegen der Knaben (35 : 19) auf, besonders bei Typ I und III. Wegen der geringen Fallzahl ist jedoch eine statistische Auswertung nicht möglich. Beim Typ VI unseres Krankengutes spricht das Verhältnis von 19 Knaben zu 1 Mädchen für einen x-chromosomalen Erbgang. Unter unseren Fällen ist eine Familie mit 3 gesunden Mädchen und 1 erkrankten Knaben. Unter den 5 Fällen mit Fanconi-Syndrom haben die vier Mädchen erniedrigte Werte der Glucose -6- Phosphatase, der Knabe normale Werte. (Siehe Tab.10)

Tabelle 13 b zeigt das Verhältnis von gesunden zu erkrankten Kindern bei erfassten Familien, einmal bei Typen mit angenommenen autosomal-recessiven Erbgang und einmal bei Typ VI, wo für unsere Fälle ein x-chromosomaler Erbgang anzunehmen ist. Da heute im allgemeinen eine Familie weniger Kinder hat und nach einem erkrankten Kind durch genetische Beratung oft keine weiteren mehr folgen, ergeben sich natürlich keine klassischen Verhältnisse im Erbgang. Dennoch sind beim x-chromosomalen Erbgang deutlich weniger Kinder betroffen als beim autosomalen.

Tabelle 12: Typenverteilung der Glykogenosen in der BRD

Spalte 1 = biochem. typisierte Fälle,
Spalte 2 = Gesamtzahl der Fälle.

Typ	Spalte 1		Spalte 2	
	n	%	n	%
I (v.Gierke)	24	31	29	29
I Variante	1	1	1	1
II (Pompe)	7	10	20	20
III (Forbes)	3	4	7	7
VI (Hers)	17	22	20	20
Ohne Enzymdefekt	4	6	5	5
Mit Fanconisynndrom	5	7	5	5
Undifferenziert	14	19	13	13
Gesamt:	75	100	100	100

Tabelle 13: Geschlecht der betroffenen Kinder

a) bei den einzelnen Typen (n = 100)

Typ	männlich	weiblich	unbekannt
I	18	9	2
I Variante		1	
II	11	3	1
III	6	1	
VI	19	1	
ohne Enzymdefekt	3	2	
mit Fanconi Syndrom	1	4	
undifferenziert	7	6	
Gesamt:	65	32	3

Tabelle 13 b: Verhältnis gesunde Kinder : erkrankte Kinder
bei erfassten Familien bei autosomalem bzw. x-
chromosomalem Erbgang (Typ I, II, III einer-
seits und Typ VI andererseits).

	Zahl der Familien	Kinder pro Familie	gesunde Kinder	krankte Kinder	Verhältnis ges./ krank
Typ I-III	24	2,75	30	36	1 : 1,2
Typ VI	12	2,66	19	13	1 : 0,7

Häufigkeit der Glykogenspeicherkrankheit (Tab. 14 und 15)

Für die Zeit von 1965 bis 1971 konnte, wie schon erwähnt, das Krankengut am besten erfaßt werden. Berechnet man für diesen Zeitraum die Zahl der Lebendgeburten deutscher Staatsangehörigkeit auf die Zahl der Erkrankungen der einzelnen Typen, ergibt sich ein Überblick über die Zahl der Fälle pro Jahr. Für die häufigsten Typen I, II, VI wurden die Erkrankungen pro Jahr in gesonderten Spalten aufgeführt.

Tabelle 14 Häufigkeit der Glykogenspeicherkrankheiten in der BRD 1965 - 1971. (n = 58)

Jahrgang	Geburten ⁺	Gesamt- erkrankungen	Davon: Typ I	Typ II	Typ VI
1965	1 044 323	3	2	1	1
1966	1 050 345	5	1	1	1
1967	1 019 459	9	0	3	4
1968	969 325	10	3	4	1
1969	903 456	6	5	0	0
1970	810 303	12	2	1	2
1971	773 521	5	2	2	2
7 Jahre	6 576 752	53	17	12	12

⁺Lebendgeburten in der BRD incl. Westberlin mit deutscher Staatsangehörigkeit. nach irrl. Auskunft des Bayer. Statist. Landesamtes, München.

Tabelle 15 Häufigkeit der Glykogenspeicherkrankheiten insgesamt und der häufigsten Typen. Berechnet nach Tab.14.

alle Typen:	1 : 113 392
Typ I	1 : 336 367
Typ II	1 : 543 062
Typ VI	1 : 543 062

In Tab.15 wurde die Mindesthäufigkeit berechnet, die sich aus dem genannten Zeitraum errechnen läßt. man muß also mindestens mit einer Erkrankung auf ca. 100 000 Fälle rechnen, u.n. also, durchschnittlich in

der BRD jährlich mit 3 Fällen mindestens. Den größten Anteil daran haben, wie Tab. 12 zeigte, die Typen I, II und VI, zusammen etwa 70% der Krankheitsfälle. Für diese Typen ist in Tab.15 die Mindesthäufigkeit gesondert berechnet.

Geographische Verteilung.

Bei 32 von 100 Kindern sind die Geburtsorte bekannt. Sie sind in Abb.1 eingezeichnet, als verschiedene Typen gekennzeichnet. Unter Berücksichtigung der Bevölkerungsdichte ergibt sich keine besondere Verteilung. (Auch die Überprüfung der Geburtsorte der Eltern und Großeltern von 57 Kindern ergab keine signifikante Häufung).

Auffallend ist höchstens, daß zwei von drei Familien mit Erkrankungen von Typ III von der Noraseeküste stammen. (Tab. 7a und b : Familie "H" und die Familie von Nr.1). Die dritte Familie zur Hälfte aus der DDR. In den skandinavischen Ländern ist nämlich der Typ III recht häufig (9, 11). Wegen der geringen Zahl an erfaßten Erkrankungen vom Typ III lassen sich dazu jedoch noch keine endgültigen Aussagen treffen.

Abb. 2

Geburtsorte der
Kinder mit
Glykogenosen
(n = 32)



● = Typ I

+ = Typ II

△ = Typ III

▲ = Typ VI

○ = Typ ohne Enzymdefekt

■ = Typ mit Fanconi Syndrom

□ = Undifferenzierte Typen

DISKUSSION

Häufigkeit

Die Häufigkeit der Glykogenspeicherkrankheiten in der BRD pro Lebendgeburt zeigten die Tabellen 14 und 15. Aus anderen Ländern liegen erst wenige Untersuchungen vor. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 16. Demnach sind die Glykogenosen in der BRD nicht so häufig wie in Schweden, Norwegen und Israel. Dazu ist zu bemerken, daß in kleineren Ländern wohl einer Regionen mit häufigen Verwandtenehen vorkommen als in der BRD. Darauf wird in den in Tab. 16 genannten Arbeiten auch besonders hingewiesen. Die Bundesrepublik ist dagegen durch die beiden Weltkriege in ihrer Bevölkerung stark durchmischt worden, so daß sich, wie Abb. 2 zeigte und wie wir darüberhinaus auch an 57 Familien bei Geburtsorten von Eltern und Großeltern prüften, keine Häufung von Geburtsorten der erkrankten Kinder ergab.

Andererseits ist es in einem im Vergleich zu den Ländern aus Tab. 16 großem Land wie der Bundesrepublik schwieriger, wirklich alle Fälle zu erfassen. Dies gilt besonders für die Zeit vor einer zentralen biochemischen Diagnosestellung, wie sie seit 1963 an der Universitätskinderklinik aus verschicktem tiefgefrorenen Leberbiopsiematerial möglich ist. Es sei hier noch einmal auf die Dunkelziffer von 70 nicht genügend abgeklärter Fällen hingewiesen (Abb.1), die nicht in diese Studie übernommen wurden.

Zu berücksichtigen sind außerdem Erkrankungen bei Kindern ausländischer Gastarbeiter, die für die vorliegende Studie nicht mitgerechnet wurden.

Tabelle 16

Häufigkeit von Glykogenspeicherkrankheiten pro Lebendgeburt in verschiedenen Ländern.

Israel	(10)	1 : 50 000
Schweden	(9)	1 : 57 000
Norwegen	(11)	1 : 68 000
BRD		1 : 113 000

Die Typenverteilung der Glykogenspeicherkrankheiten in verschiedenen Publikationen.

Es wird verglichen die Typenverteilung der Fälle einzelner Diagnosezentren (Tab. 17) und die Typenverteilung in einzelnen Ländern (Tab. 18 a und b).

Tabelle 17 zeigt die analysierten Fälle mehrerer Diagnosezentren. Zu berücksichtigen ist die jeweilige Gesamtzahl der Fälle und das verschiedene Erscheinungsjahr der Veröffentlichung. In dieser Tabelle sind die Fälle nicht nach Nationalitäten geordnet. So sind in der Spalte "München" 4 erkrankte Ausländer-Kinder mit aufgeführt. Die Typenverteilung ist in % der jeweiligen Gesamtfälle umgerechnet worden. Es wurde bewusst keine Spalte mit einer durchschnittlichen Typenverteilung errechnet, da die Typenverteilung nicht ganz einheitlich genannt wird. So sind bei den Fällen aus Louvain als Typ VI auch jene Fälle aufgeführt, die keinen Enzymmangel oder keine weitere Differenzierung aufwiesen.

Die Typenverteilung in einzelnen Ländern zeigt Tabelle 18 a und 18 b.

Tabelle 17
Verteilung der Glykogenose-Typen
an verschiedenen Diagnosezentren.

	St-Louis (USA)	amster- dam	Lyon	London	Louvain	münchen
Literatur	(15)	(14)	(13)	(12)	(16)	
Erscheinungsjahr 1964	1964	1965	1970	1971	1972	1973
Gesamtzahl der Fälle	115	16	21	23	316	44
Typenverteilung	%	%	%	%	%	%
I (v.Gierke)	27	12	14	26	26	36 §§§
II (pompe)	17	6	5	-	15	5
III	21	56	48	30	20	2
IV	1	-	-	-	0,3	-
V	3	-	-	-	-	-
VI	31	45	14	13	39 &	30
Ohne Enzym- defekt	-	-	-	-	&	8
Mit Fanconi- syndrom	-	-	-	-	&	2
Undifferenz. Fälle	-	-	19	30	&	17

& Hier sind alle untypisierten Fälle als Typ VI eingeordnet.

§§§ incl. 1 Fall Variante Typ I.

Die Typenverteilung in einzelnen Ländern zeigt nun
Tabelle 13 a und 13 b.

Der Unterschied beider Tabellen liegt darin, daß in Tab. 13a die undifferenzierten Fälle ausgelassen wurden, während sie in Tab. 13 b mitterücksichtigt sind und deswegen in die prozentuale Verteilung mit eingehen.

Dies wurde vorgenommen, weil eine geringe Fallzahl große Verschiebung in der prozentualen Verteilung ergibt (Typ III Israel z.B. : einmal 77%, einmal 54%). Andererseits lassen sich die jeweils undifferenzierten Fälle nicht einfach gleichmäßig verteilen. So sind z.B. die 13 undifferenzierten Fälle aus der vorliegenden Studie wohl nicht auf die klinisch gut typisierbaren Typen I und II zu verteilen, sondern zu den nur enzymatisch nachweisbaren Typen III bzw. VI. Da Typ VI nach unserer Untersuchung häufiger ist als Typ III, ließe sich vermuten, daß unsere 13 undifferenzierten Fälle zu dieser Gruppe gehören. Allerdings stellten wir beim Typ VI auch eine Geschlechtsverteilung von 19 : 1 fest, während die undifferenzierten Fälle 7 Knaben zu 6 Mädchen sind. Ob also die undifferenzierten Fälle einmal dem Typ III zugerechnet werden und dieser damit häufiger als bis jetzt berechnet ist, oder ob auch Erkrankungen von Typ VI ohne dem für unsere Fälle anzunehmenden x-chromosomal recessiven Erbgang vorkommen, werden spätere Untersuchungen zu zeigen haben.

Die Ergebnisse der Tab. 13a und b zeigen nun, daß die einzelnen Typen in den verschiedenen Ländern verschieden verteilt sind. In den skandinavischen Ländern ist Typ III recht häufig, ebenso in Israel. Dieser Typ ist in der BRD sehr selten. Der Typ II, der eine ungünstige Prognose bietet, ist in der BRD häufiger als in den Vergleichsländern. Für die BRD muß man mit mindestens 1 : 550 000 Fällen pro Jahr rechnen (20.15); d.h. mit 1 - 2 Kindern pro Jahr. Dies entspricht einer Geburtenhäufigkeit von 1 : 400 000, die von SlobokY 1965 für Typ II errechnet wurde (52). Noch ist gerade bei diesem Typ die Dunkelziffer recht hoch. Die Vermutung, daß genauere Unter-

sushungen eine höhere Rate erbringen, wurde jungst bestätigt. HERS (51) errechnete für Belgien eine Häufigkeit pro Lebendgeburt für Typ II von 1 : 150 000. Typ IV und V, auch sonst selten, wurden in der Bundesrepublik Deutschland nicht erfaßt.

Typ VI ist in allen Studien etwa gleich häufig, fehlt jedoch in Israel.

Bemerkenswert ist das Auftreten von Fällen ohne nachweisbaren Enzymdefekt und Fällen mit Fanconi-Syndrom in der Bundesrepublik Deutschland.

Tabelle 18a

Typenverteilung der differenzierten Fälle in verschiedenen populationsgenetischen Studien.

	Holland	Israel	Norwegen	Schweden	BRD
Literatur	(14)	(10)	(11)	(9)	
Stand	1965	1967	1972	1972	1973
n =	16	30	21	30	87
Typ I	12 %	12 %	5 %	33 %	34 %
Typ II	6 %	12 %	5 %	7 %	23 %
Typ III	56 %	77 %	60 %	30 %	7 %
Typ IV	-	-	-	-	-
Typ V	-	-	10 %	-	-
Typ VI	25 %	-	20 %	30 %	24 %
Kein Enzymdefekt	-	-	-	-	6 %
Mit Fanconi-syndrom	-	-	-	-	6 %

Tabelle 18 b

Typenverteilung einschließlich undifferenzierter Fälle
aus den populationsgenetischen Studien.

	Holland	Israel	Norwegen	Schweden	GRD
Literatur	(14)	(10)	(11)	(9)	
Stand	1965	1967	1972	1972	1973
n =	16	48	24	33	100
Typ I %	12	8	4	31	30
Typ II %	6	8	4	6	20
Typ III %	56	46	54	27	7
Typ IV %	-	-	-	-	-
Typ V %	-	-	8	-	-
Typ VI %	25	-	17	27	20
Kein Enzym- defekt %	-	-	-	-	5
Mit Fanconi- syndrom %	-	-	-	-	5
Undifferenzierte Fälle	-	38	13	9	15

Geographische und ethnographische Verteilung
der Glykogenosen.

In Arbeiten aus Israel (10) und Norwegen (11)
wurde gezeigt, daß bestimmte Typen bei geschlossenen
Volksschichten bzw. in abgelegenen Regionen häufiger
als in Normalpopulationen vorkommen.

In Israel ist der Typ III sehr häufig, kommt aber,
wie durch die WHO ermittelt, fast ausschließlich bei
Juden vor, die aus Nordafrika eingewandert waren (10).

In Norwegen fand sich in bestimmten Gebietsregionen
ebenfalls gehäuft Typ III (11).

Wie erwähnt, ist Ähnliches für die Bevölkerung der
BRD nicht zutreffend, da sie zu stark "durchmischt"
wurde.

Zusammenfassung.

Unter Mitarbeit fast aller größeren Kinderkliniken der BRD wurden gesicherte Fälle von Glykogenosen gesammelt und Häufigkeit und Typenverteilung untersucht. Es ergab sich, daß in der BRD mit mindestens 1 : 100 000 Lebendgeburten ein Kind mit Glykogenspeicherkrankheit zu erwarten ist. Die häufigsten Typen sind Typ I, II, VI. Erstaunlich selten ist Typ III. In anderen Ländern ist Typ II etwas seltener, Typ III am häufigsten.

Es kommen auch Typen ohne nachweisbaren Enzymdefekt vor, sowie Fälle mit Fanconi-Syndrom kombiniert.

Die Prüfung der Geburtsorte der Kinder ergab eine gleichmäßige geographische Verteilung, im Gegensatz zu anderen Ländern.

Die Geschlechtsverteilung beim Typ VI läßt einen x-chromosomalen Erbgang vermuten, bei den Typen I und II einen autosomal - recessiven Erbgang.

Seit 1968 können die verschiedenen Typen aus Leberbiopsiematerial an der Universitäts-Kinderklinik München diagnostiziert werden. Ebenso ist eine pränatale Diagnostik bei Verdacht auf Typ II möglich, woraus sich eine Indikation zur Interruptio ergeben kann. Eine solche Diagnostik wird bei familiärer Anamnese zu erwägen sein.

A n k e n d i g u n g .

Von den Mitarbeiterinnen folgenden Städte wurden uns freundlicherweise Krankengeschichten überlassen:

Aachen	Aschaffenburg	Augsburg
Bad Wiessee	Berlin	Bethel
Bochum	Bonn	Braunschweig
Bremen	Darmstadt	Detmold
Düsseldorf	Duisburg	Erlangen
Essen	Frankfurt a.M.	Freiburg i.Br.
Fürth	Gießen	Göttingen
Hamburg	Hannover	Heidelberg
Heilbronn	Homburg-Saar	Karlsruhe
Kassel	Kempten	Kiel
Köln	Ludwigshafen/Rhein	Lübeck
Mainz	Marburg	München
Münster	Neunkirchen	Nürnberg
Oberhausen-Sterkrade	Offenbach	Pforzheim
Regensburg	Stuttgart	Ulm
Waldbröl	Wilhelmshafen	Würzburg.

- 1) Guthrie,R., Susi,A.: A simple phenylalaline method for detection of phenylketonuria in large populations of newborn infants.
Pediatrics 32: 338 (1963)
- 2) Beutler,E., Baluda,M.C., Sturgeon,Ph.,Day, R.W.: The genetics of galactose-1-phosphate-uridyltransferase deficiency.
J.Lab.Clin.Med. 68: 646 (1966)
- 3) Linneweh,E., Löhr,C.W.,Waller,H.D., Gross,R.: Heterozygotentest für Glykogenose(V.Gierke's Krankheit).
Klin.Wschr. 41: 352 (1963)
- 4) Field,J.B., Epstein,S., Egan,T.: Studies in glycogen storage disease. I.Intestinal glucose-6-phosphatase activity in patients with Van-Gierke's disease and their parents.
J.Clin.Invest. 44: 1240 (1965)
- 5) Nitowsky,H.M.,Grunfield,A.: Lysosomal-glucosidase in type II glycogenosis; activity in leukocytes and cell cultures in relation to genotype.
J.Lab.Clin.Med. 69: 472 (1967)
- 6) Chayoth,R.,Moses,S.W., Steinitz,K.: Debrancher enzyme activity in blood cells of familieswith type III glycogen storage disease. A method for diagnosis of heterozygotes.
Israel J.Med.Sci. 3:422 (1967)
- 7) Waaler,P.E.,Garatun-Telasto,O.,Moe,P.J.: Genetic studies in glycogen storage disease type III.
Acta Paed.Scand. 59: 529 (1970)
- 8) Huijting,F.: Glycogen storage disease VI a : Low phosphorylase kinase activity caused by low substrate affinity.
Biochim.Biophys.Acta 206: 199 (1970)
- 9) Öckermann,P.A.: Incidence of glycogen storage disease in Sweden.
Acta Paed.Scand. 61: 533 (1972)
- 10) Levin,St., Moses,S.W., Chayoth,R.,Nathan,J., Steinitz,K., Levinson,G. : Glycogen storage disease in Israel. A clinical, biochemical and genetic study.
Israel J.Med.Sci. 3: 397 (1967)
- 11) Moe,P.J., Garatun-Tjelasto E.und O., Raac,F.A., Vogt,H.: Glycogen storage disease in Norway.
Acta Paed.Scand. 61: 536 (1972)

- 12) Spencer-Peet, J., Norman, M.E., Lake, B.D., McNamara, J., Patrick, A.D.: Hepatic glycogen storage disease. Clinical and laboratory findings in 23 cases. *Qart.J.Med.* 40: 95 (1971).
- 13) Mathieu, M., Cotte, J.: Etudes enzymatiques de 21 cas de glycogenose. *Rev.Europ.Etud.Clin.Biol.* 15: 800 (1970).
- 14) Van Crefeld, S., Huijing, F.: Glycogen storage disease. Biochemical and clinical data in sixteen cases. *Am.J.Med.* 38: 554 (1965)
- 15) Illingworth, B., Whelan, W.J., Cameron, M.P.: Ciba Foundation Symposium on control of glycogen metabolism. Curchill, London: 336 (1964)
- 16) Van Hoof, P., Hoe, L., De Barsy, Th., Jaquemin, P., Devos, P., Hers, H.G.: Glycogen storage diseases. *Biochemie* 54: 745 (1972)
- 17) Carral, N.U., Langley, R.W., Rol, J.H.: The determination of glycogen in liver and muscle by use of anthrone reagent. *J.Biol.Chem.* 220: 583 (1956)
- 18) Seifter, S., Dayton, S., Noric, B., Muntwyler, E.: The estimation of glycogen with the anthrone reagent. *Arch.Biochem.* 25: 191 (1950)
- 19) Hers, H.G.: Glycogen storage disease. *Advanc.Metab.Disorders* 1: 1,335 (1964)
- 20) Brodehl, J. in: Transport und Funktion intrazellulärer Elektrolyte. Urban und Schwarzenberg, München :246 (1967)
- 21) Schaub, J.: Zur Methodik der Differenzierung von Glykogenosen. *Mschr.Kinderheilk.* 118: 427 (1970)
- 22) Pompe, J.C.: Over idiopathische hypertrophie van het hart. *Ned.Tijdschr.Geneesk.* 76: 304 (1932)
- 23) Günther, R.: Beitrag zur Kenntnis der Glykogenspeicherkrankheit. *Virchows Arch.Path.Anal.* 304: 87 (1939)
- 24) Loeschke, L.: Zur Klinik der Glykogenspeicherkrankheit. *Zschr. Kinderheilk.* 53: 553 (1932)
- 25) Unshelm, Th.: Die Glykogenkrankheit. *Jb.Kinderheilk.* 137: 258 (1932)
- 26) Harnapp, G.O.: Zur Klinik der hepatomegalien mit Kohlenhydratstoffwechselstörung. *Mschr.Kinderheilk.* 67: 422 (1936)

- 27) Linneweh, F.: Zur Differentialdiagnose kindlicher Lebertumoren.
Mtschr.Kinderheilk. 67: 422 (1936)
- 28) Cori, G.T.: Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease.
J.Biol.Chem. 199: 661 (1952)
- 29) Van Gierke, E.: Hepato-nephromegalia glycogenica.
Beitr.Path.Anat. 82: 497 (1929)
- 30) Schaub, J.: Typ I Variante. (In Vorbereitung).
- 31) Bauer, B.: Debré-De.Toni-Fanconi-Syndrom mit Glykogenose der Leber.
Klin.Wschr. 46: 317 (1968)
- 32) Forbes, G.B.: Glycogen storage disease. Report of a case with abnormal glycogen structure in liver and skeletal muscle.
J.Ped. 42: 645 (1953)
- 33) Illingworth, B., Cori, G.T.: Structure of glycogens and amylopectins. III. Normal and abnormal human glycogen.
J.Biol.Chem. 199: 653 (1952)
- 34) Illingworth, B., Cori, G.T., Cori, C.F.: Amylo-1,6-glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease.
J.Biol.Chem. 218: 123 (1956)
- 35) Hers, H.G.: Etudes enzymatiques sur fragments hépatiques.
Rev.Int.Hepat. 9:35 (1959)
- 36) Badoual, J., Lestadet, H., Tichet, N.J., Sana, N., Grenet, P.: Glycogenoses hépatiques sans déficit enzymatique reconnu se comportant cliniquement et biologiquement comme le type I de Cori.
Ann.Pediat. 19: 514 (1972)
- 37) Fanconi, G., Bickel, H.: Die chronische Aminoacidurie (Aminosäurendiabetes oder nephrotisch-glucosurischer Zwergwuchs) bei der Glykogenose und der Cystinkrankheit.
Helv.Paed.Acta 4: 359 (1949).
- 38) Linneweh, F., Löhr, G.W., Waaler, H.D., Gross, K.: Über die Diagnose von Glykogenosen aus der Glucose-6-phosphatase-aktivität und dem Glykogengehalt der Thrombozyten.
Enzymol.Biol.Clin. 2: 118 (1962/63)
- 39) Löhr, G.W.: Pathogenese und Differentialdiagnose der Glykogenosen.
Dt.Med.Wschr. 90:1549 (1965)

- 40) Bauer, L.: Über eine Sonderform der Gierkeschen Glykogenose.
Klin.Wschr. 42: 592 (1964)
- 41) Matschke, J., Neubauer, J. Willms, L. Wolf, H.: Stoffwechsel-
untersuchungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit
Glykogenosen.
Wschr.Kinderheilk. 117: 259 (1969)
- 42) Platt, D., Platt, M.: Glykogenose Typ II (Pompesche Krank-
heit) mit α -Amylase- und Hyaluronidase-Mangel.
Dt.Med.Wschr. 94: 1414 (1969)
- 43) Selberg, W.: Die Glykogenose des Säuglings unter dem Bild
einer tödlich verlaufenden cerebros spinalen Erkrankung.
Zschr. Kinderheilk. 72: 306 (1953).
- 44) Beuren, A.J., Apitz, J., Stoerner, J.: Bericht über zwei
Geschwister mit Glykogenspeicherkrankheit des Herzens.
Zschr. Kreislauforschung 51: 703 (1962)
- 45) Wolf, H.: Glykogenspeicherkrankheiten.
Paediat.Prax. 12: 423 (1973)
- 46) Gerken, H., Rohwedder, H.J., Wiedemann, H.R.: Ein Beitrag zum
Erbgang der hepatomegalen Form der Glykogenspeicherkrankheit.
Med.Welt 41: 2302 (1965)
- 47) Bartels, H.: Das Enzym- und metabolitmuster des Energie-
stoffwechsels in der Leber bei Glykogenose Typ VI.
Mschr.Kinderheilk. 117: 256 (1969)
- 48) Rotthauwe, H.W., Fischel, H., Heldt, n.W., Kirsten, E.,
Reim, E., Schmidt, E., Schmidt, F.W., Wesemann, W.: Glykogenose
der Leber mit Aminoazidurie und Glucosurie.
Klin.Wschr. 41: 818 (1963)
- 49) Lampert, F. und Mayer, H.: Glykogenose der Leber mit
Galaktose-Verwertungsstörungen und schwerem Fanconi-Syndrom.
Zschr.Kinderheilk. 90: 133 (1967)
- 50) Hirschhorn, K., Nadler, H., Waithe, W.J., Brown, B., Hirschhorn, R.:
Detections of heterozygotes by lymphocyte stimulation.
Science 166: 1632 (1969)
- 51) Hers, H.G. in: Lysosomes and storage diseases, edited by
H.G.Hers and F.Van Hoor
Academic Press New York and London : 211 (1973)
- 52) Sidbury, J.B.Jr.: The genetics of the glycogen storage
disease, in A.G.Steinberg & A.G.Bearn (eds): Progress
in medical genetics.
Grune & Stratton, Inc., New York, 4: 32 (1965)

Anmerkungen

Die Anregung zu dieser Arbeit gab Herr Privatdozent Dr. Jürgen Schaub, der im Stoffwechsellabor der Kinderklinik der Universität München auch mit der biochemischen Diagnose der Glykogenosen befaßt ist. Auf angenehme Art und Weise überwachte er Fortgang und Form der Arbeit; außerdem stellte er die Kontakte zu den Kliniken her, von denen zusätzliches Material gewonnen wurde. Den Klinikdirektoren, die uns Fälle zur Auswertung übersandten oder gestatteten, diese in den Archiven zu suchen und auszuwerten, danke ich. Durch den notwendigen Besuch zahlreicher Städte und den Kontakt mit den Chefärzten wurde dieser Teil der Arbeit zu einer Bildungsreise, die über den Rahmen des Themas hinaus gewinnbringend war. Die Übernahme der Reisekosten durch die Universitätskinderklinik sei dankend vermerkt.

Da ich mit dieser Arbeit mein Studium beende, bedanke ich mich auch besonders bei meinen Eltern, die mir diese Ausbildung ermöglichten. Ihnen wiame ich meine Doktorarbeit.

Lebenslauf

Am 28.11.1946 wurde ich in Bayreuth als drittes von vier Kindern meiner Eltern Alois und Irene Bayerl geboren. 1954 siedelte die Familie nach München um. Hier besuchte ich die Volksschule und das humanistische Maxgymnasium in München-Schwabing. Nach dem Abitur 1967 wurde ich zunächst zum Grundwehrdienst einberufen. Während der Dienstzeit als Sanitäter entschloß ich mich zum Medizinstudium, das ich 1968 in Würzburg begann. Nach dem Vorphysikum in Würzburg studierte ich in München weiter und absolvierte 1971 das Physikum. Im Dezember 1971 heirate ich Frl. Gertraud Böcklein, Studentin der Pharmazie und wohne seitdem in Hohenbrunn-Riemerling. Im Frühjahr 1972 begann ich die Doktorarbeit im Stoffwechsellabor der Universitätskinderklinik München im Dr. v. Haunerschen Kinderspital. Diese Arbeit konnte ich noch vor meinem medizinischen Staatsexamen im Sommer 1974 beenden. Ab Dezember 1971 werde ich als Medizinalassistent tätig sein.

München, November 1974

Peter Bayerl

